

**Der Kallikreinspiegel im Urin bei
chirurgisch Kranken**

Gisela Franke

1961

**Der Kallikreinspiegel im Urin bei
chirurgisch Kranken**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gisela Franke
aus Berlin

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. W. HARTENBACH
Correferent:	Professor Dr. R. ZENKER
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 10.1.1961



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A. ALLGEMEINES

- I. ENTDECKUNG DES KALLIKREINS
- II. CHEMIE
 1. Bau des Kallikreins und seine chemischen Eigenschaften.
 2. Inaktivierung des Kallikreins.
 3. Reaktivierung des Kallikreins.
- III. VORKOMMEN DES KALLIKREINS IM ORGANISMUS
 1. Bildung und Weg.
 2. Pathologische Veränderung des Kallikrein-vorkommens in Pankreas, Speichel und Blut.
 3. Nachweis des Kallikreins.
- IV. WIRKUNG DES KALLIKREINS
 1. Seine Wirkung auf den Kreislauf.
 2. Seine Wirkung auf die Atmung.
 3. Seine Wirkung auf den Stoffwechsel.
- V. PADUTIN UND SEINE THERAPEUTISCHE VERWENDBARKEIT
- VI. AUSSCHIEDUNG DES KALLIKREINS
 1. Physiologische Ausscheidung des Kallikreins.
 2. Pathologische Ausscheidung des Kallikreins.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- I. VERSUCHSABLAUF

II. KRANKENGUT

1. Gegenüberstellung von malignen und benignen Erkrankungen.
2. Durchschnittswerte und Schwankungsbreite bei den verschiedenen Krankheitsgruppen.
3. Durchschnittswerte und Schwankungsbreite in verschiedenen Lebensalter.
4. Durchschnittswerte unter Berücksichtigung des postoperativen Verlaufes.
5. Die prae- und postoperativen Veränderungen der Kallikreinausscheidung.

III. ZUSAMMENFASSUNG

C. LITERATURVERZEICHNIS

A. ALLGEMEINES

I. ENTDECKUNG DES KALLIKREINS

Im Jahre 1925 entdeckte E. K. FREY (1) bei experimentellen Studien über die reflektorische Anurie, dass intravenöse Injektionen von wenigen ccm Harn eine bestimmte Kreislaufwirkung hervorriefen. Bei der Beobachtung der Blutdruckkurve eines Hundes, dessen Carotis an ein Federmanometer angeschlossen war, stellte er fest, dass die Ausschläge nach den Injektionen von Puls zu Puls schneller und grösser wurden, während der mittlere Blutdruck sank. Diese Veränderung unterblieb, wenn man den Harn kochte oder durch Tierkohle filtrierte. Später erhielt diese blutdrucksenkende Substanz nach ihrem Hauptbildungsorgan, der Bauchspeicheldrüse, den Namen Kallikrein.

II. CHEMIE

1. Bau des Kallikreins und seine chemischen Eigenschaften

Die Isolierung des reinen Wirkstoffes Kallikrein ist noch nicht erreicht. Es wird mit fortschreitender Reinigung immer unbeständiger und gleicht mit dieser Eigenschaft den Fermenten. Seine fermentative Wirkung ist auch daraus ersichtlich, dass es aus einer im Serum vorhandenen Eiweissverbindung ein Peptid, das Kallidin (s. u.), abspaltet.

Da das Kallikrein noch nicht in reiner Form vorliegt, lassen sich auch noch keine genauen Angaben über seinen chemischen Aufbau machen. Es sind aber durch chemische und pharmakologische Prüfungsmethoden Aussagen über die Zugehörigkeit des Kallikrein zu bestimmten Gruppen chemischer Verbindungen, seine Molekulargrösse usw. möglich.

Das Kallikrein ist eine amphotere, hochmolekulare (MG 30 000 - 50 000), thermolabile Substanz und sehr empfindlich gegen pH -Verschiebungen. Durch ultraviolette Strahlen wird es zerstört. Es löst sich in Wasser und in 50 %igem Alkohol, ist aber in absolutem Alkohol und allen anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Aether, Benzol und Aceton unlöslich. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei pH 4,2.

Da das Verhalten des Kallikrein, seine amphotere Natur und seine Labilität es wahrscheinlich machte, dass es zu den Eiweisskörpern zählt, und da es ferner in

seinem pharmakologischen Verhalten dem Histamin und der Adenylsäure stark ähnelt, wurden entsprechende Gruppenreaktionen vorgenommen. Die Prüfungsergebnisse zeigten, dass sich das Kallikrein von letzteren klar unterschied; die Eiweissreaktionen dagegen (Sulfosalizylsäurereaktion, Millon'sche Reaktion) fielen stark positiv aus.

Auch über bestimmte Atomgruppen im Kallikrein-Molekül lassen sich gewisse Angaben machen. Reagentien auf freie Aminogruppen (z.B. Ninhydrinreaktion) und auf freie Hydroxylgruppen in Form eines Phenols oder einer Carboxylgruppe, heben die Wirksamkeit des Kallikrein auf und beweisen damit das Vorhandensein dieser Gruppen.

2. Die Inaktivierung des Kallikreins

a) Inaktivierung durch Seruminaktivator.

Bei weiteren Untersuchungen über die Kallikreinausscheidung unter physiologischen und pathologischen Umständen kam FREY zu einer überraschenden Feststellung: Er prüfte Harn auf seine Kreislaufwirkung, der nach 25 stündiger reflektorischer Anurie entleert werden war (1). Bei den beiden ersten stark bluthaltigen Harnproben zeigte sich nach intravenöser Injektion statt der erwarteten besonders starken Blutdrucksenkung keine Veränderung an der Carotidruckkurve des injizierten Hundes. Erst eine wenig bluthaltige Injektion war dann stark wirksam. Daraufhin wurde der Einfluss von Blut auf Kallikrein untersucht, und FREY stellte fest, dass durch Zusatz von menschlichem Blut zu dem aus menschlichem Harn gewonnenen Kallikrein dessen Wirkung stark herabgesetzt wurde. Setzte man mehr Blut hinzu und liess das Gemisch 1 - 2 Stunden stehen, so konnte überhaupt keine Wirkung mehr beobachtet werden. Es musste also im Blut eine Substanz vorhanden sein, die in langsam ablaufender Reaktion die Wirkung des Kallikreins aufhob. Dieser Vorgang liess sich durch Ansäuern des inaktiven Gemisches rückgängig machen. Das Kallikrein wurde demnach nicht zerstört, sondern durch Bindung an eine im Blut vorhandene Substanz lediglich inaktiviert. Diese Substanz, die die Wirkung des Kallikreins reversibel aufhebt, wird als Inaktivator bezeichnet. Der Inaktivator ist nur im Blutplasma enthalten und, ebenso wie das Kallikrein, ein hochmolekularer Stoff. Dialysiert man Serum 24 Stunden durch Cellophan oder Pergament, so ist in der Aussenflüssigkeit fast kein Inaktivator mehr nachweisbar, Ultrafilter halten ihn völlig zurück.

Mit diesen Beobachtungen über den Vorgang der Inaktivierung und Reaktivierung war FREY die Entdeckung eines wichtigen biochemischen Reglersystems gelungen.

Die Inaktivierungsreaktion ist abhängig von verschiedenen Faktoren (5). Sie ist

einmal abhängig von der Temperatur; z.B. läuft sie bei Körpertemperatur viel schneller ab als bei Zimmertemperatur oder noch tieferen Temperaturen.

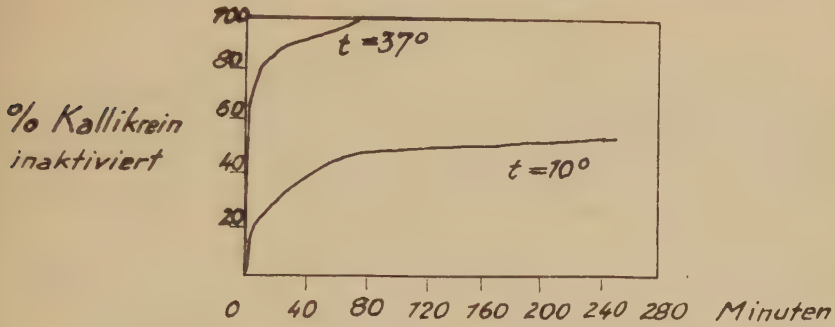


ABBILDUNG 1 (aus 5)

Sie ist ferner abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Das Inaktivierungsoptimum liegt bei P_H 7,5. Es nimmt sowohl nach der sauren als auch nach der alkalischen Seite rasch ab.

Auch die Konzentrationen der reagierenden Stoffe spielen bei der Inaktivierung des Kallikreins eine Rolle. Unter sonst gleichbleibenden Bedingungen verringert sich die Geschwindigkeit der Reaktion, je mehr man die Lösung verdünnt. Die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht sich wieder, wenn man bei gleichbleibendem Gesamtvolumen Serum oder Kallikrein zusetzt. Bei einem Menschenserum wurden z.B. bei sonst unveränderten Mengenverhältnissen 2, 4, 8 und 12 KE zugesetzt. Nach 4 Minuten waren 1, 2, 3, 3, 5, 4 und 6, 0 KE inaktiviert. Das bedeutet, dass die Inaktivierungsfähigkeit einer Serumprobe mit steigenden Kallikreinnengen gleichfalls ansteigt. Daraus kann entnommen werden, dass zwischen Kallikrein, Inaktivator und inaktiver Verbindung ein Gleichgewicht besteht.

b) Inaktivierung durch Wiederkäuer-Inaktivator.

Nach den Untersuchungen von FREY, KRAUT und WERLE findet sich ausser im Serum auch noch in einigen Organen von Wiederkäuern ein Inaktivator. Die grössten Inaktivatormengen fand man in den Lymphdrüsen und den Ohrspeicheldrüsen der Rinder, wesentlich weniger in Leber, Milz und Rückenmark. Sonst liessen sich lediglich in der Milz von Schafen und Ziegen geringe Inaktivatormengen feststellen. Bei allen anderen Tieren verliefen die Untersuchungen ergebnislos.

Auch beim Lymphdrüsen-Inaktivator wurde die Abhängigkeit der Inaktivierungsreaktion von der Temperatur, vom P_H und von der Konzentration der reagieren-

den Stoffe untersucht (6). Unterschiede ergaben sich vor allem in der P_H -Abhängigkeit. Das Inaktivierungsoptimum liegt hier oberhalb von P_H 8 und wird mit sinkendem P_H immer schlechter.

3. Die Reaktivierung des Kallikreins

Wie schon unter 2a), letzter Satz, erwähnt, besteht zwischen Kallikrein, Inaktivator und inaktiver Verbindung ein chemisches Gleichgewicht. Es musste folglich möglich sein, den Vorgang der Inaktivierung wieder rückgängig zu machen, d.h. das inaktive Kallikrein wieder zu reaktivieren, indem man dieses Gleichgewicht störte.

Der Kallikrein-Inaktivator ist seinem chemischen Verhalten nach ein Eiweißkörper, er ist thermolabil, seine Wirksamkeit wird beim Erhitzen über 57°C aufgehoben. Er ist durch Säuren und Alkalien ebenso zu zerstören (Erlöschen der Wirksamkeit bei P_H 10, 5 und 4, 0) wie durch das eiweisspaltende Ferment Papain (Bei dieser Zerstörung des Seruminaktivators musste eine besondere Papainlösung, die von KRAUT und BAUER entwickelt wurde (7), angewandt werden, da das Wirkungsoptimum des Papain bei P_H 5 liegt, der Inaktivator aber bei dieser H -Ionenkonzentration schon ohne die Anwesenheit des Fermentes zugrunde geht.)

Wenn man mit einer dieser Methoden den Inaktivator zerstörte, musste sich das Gleichgewicht zwischen Kallikrein, Inaktivator und inaktiver Verbindung verschieben.

Diese Möglichkeiten der Störung des chemischen Gleichgewichtes wurden nun zur Reaktivierung angewandt. Dabei wurde festgestellt, dass die Reaktivierung des Kallikreins mit Säure nicht vollkommen gelang, da einmal das Kallikrein gegen Säure sehr empfindlich ist, andererseits aber auch die anfänglich lockere Verbindung zwischen Kallikrein und Inaktivator bei längerem Stehen fester wird. Durch Papain allerdings ist das inaktivierte Kallikrein auch dann noch reaktivierbar, wenn es durch Säure nicht mehr angreifbar ist. Bei tagelangem Stehen mit Serum aber wird das Kallikrein zerstört und ist dann durch kein Verfahren mehr zu reaktivieren.

III. VORKOMMEN DES KALLIKREINS IM ORGANISMUS

1. Bildung und Weg

Der Hauptlieferant für das Kallikrein ist beim Menschen das Pankreas. Die Produktion schwankt zwischen 2 und 9 KE pro Gramm Pankreasgewebe (8, 9). Auch bei den Tieren enthält das Pankreas grosse Mengen Kallikrein, unter den Säugetieren vor allem das Pankreas der Schweine, das durchschnittlich bis zu 90 KE pro Gramm Pankreasgewebe liefert.

Um festzustellen ob das Kallikrein im inkretorischen oder exkretorischen Pankreasanteil gebildet wird, unterband man den Pankreasausführungsgang bei Ratten (10) und erzeugte so eine Atrophie des exkretorischen Pankreasanteiles, während der Inselzellanteil ungeschädigt blieb. Während der Gehalt an Kallikreinogen im Blut unverändert blieb, zeigte sich eine starke Verminderung der Kallikreinwerte im Pankreas selbst. Interessanterweise entsprachen diese Werte den Veränderungen der mitbestimmten Verdauungsfermente des Pankreas, der Lipase, der Diastase und des Trypsins. Die Werte des Kallikreins und der Verdauungsfermente waren dabei in ziemlichem Masse abhängig von der Art der Ernährung.

Setzte man dagegen eine starke Schädigung der Langerhans'schen Inseln mit Alloxan (Dobovicnik und Forell), so trat keine Verminderung der Kallikreinbildung im Pankreas auf. Diese Ergebnisse lassen darauf schliessen, dass das Kallikrein im exkretorischen Teil des Pankreas gebildet wird und in enger Beziehung zu den genannten Verdauungsfermenten des Pankreas steht.

Ausser vom Pankreas wird das Kallikrein auch noch von den Speicheldrüsen produziert. Den Hauptanteil hierbei liefert die Submaxillaris, weniger die Sublingualis und die Parotis (11). Im Mundspeichel eines gesunden Menschen werden im Durchschnitt 1,7 KE pro ccm festgestellt, im Sekret einer Parotististel fanden sich 1,3 KE pro ccm (12).

Aus dem Pankreas wird das Kallikrein sowohl auf dem Wege der inneren Sekretion ins Blut als auch auf dem Wege der äusseren Sekretion in den Darm ausgeschieden (9, 13, 14). Der Beweis dafür, dass das Kallikrein im Duodenalsaft wirklich aus dem Pankreas stammt, ist dadurch erbracht, dass sich in reiner Galle kein Kallikrein nachweisen lässt, auch nicht in Darmschleimhautextrakten, wohl aber im reinen Pankreassaft. Die Menge, die täglich aus dem Pankreas in den Darm gelangt, liegt zwischen 2000 und 3000 KE (15), das ist etwa die 15 fache Menge Kallikrein, die im Harn in 24 Stunden ausgeschieden wird.

Vermischt man reinen Pankreassaft mit reinem Darmsaft, so kann man eine bedeu-

tende Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung feststellen (16). Das Kallikrein ist also im Pankreas und seinem äusseren Sekret in einer inaktiven Vorstufe enthalten, die erst bei Berührung mit dem Darmsaft aktiviert wird (17). Diese aktivierende Wirkung des Darmsaftes ist sehr intensiv.

Die Aktivierung des Kallikreins wird wahrscheinlich durch die proteolytische Wirkung des Trypsins hervorgerufen. Das Trypsin ist im Pankreas ebenfalls in einer inaktiven Vorstufe, dem Trypsinogen enthalten. Bei der äusseren Sekretion wird es dann durch die Enterokinase des Darmsaftes in aktives Trypsin umgewandelt, das nun seinerseits wieder das Kallikrein aktiviert. Diese Aktivierung kann, wie schon weiter oben erwähnt wurde, ebenfalls durch die pflanzliche Proteinase Papain herbeigeführt werden.

Von seiner Bildungsstätte aus gelangt das Kallikrein also entweder auf dem direkten Wege der inneren Sekretion ins Blut oder aber durch Resorption aus dem Verdauungstraktus. Im Blut wird der grösste Teil des Kallikreins inaktiviert, nur ein ganz geringer Prozentsatz bleibt in seiner wirksamen Form bestehen. Die inaktive Verbindung bleibt solange erhalten, bis sie durch den Kallikrein-Bedarf des Organismus wieder rückgängig gemacht wird.

Wie bereits erwähnt, ist die Verbindung zwischen Kallikrein und Inaktivator unter anderem abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Das hat zur Folge, dass bei jedem lokalen Auftreten von Säure (z.B. Entzündung, Sudeck) das Gleichgewicht zwischen inaktiver Verbindung auf der einen Seite und Kallikrein und Inaktivator auf der anderen Seite auf die Seite der freien Komponenten verschoben wird, d.h. es wird Kallikrein in Freiheit gesetzt, und es kommt zu einer reaktiven Hyperämie. Zunächst kommt es nur lokal zu einer Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren; bei stärkerem Überwiegen der Wasserstoffionen tritt eine Kallikreinwirkung im gesamten Blutkreislauf auf. Dieser Regulierungsmechanismus ist sehr empfindlich, wie folgender Versuch zeigt (18): Spritzt man einem Hund 0,5 ccm 1/10 n intravenös, so entspricht die Wirkung einer Injektion von 1 KE, obwohl diese Menge HCl wegen der hohen Pufferkapazität des Blutes keine messbaren P_H -Verschiebungen des Gesamtblutes hervorruft. Bei steigendem P_H verschiebt sich das Gleichgewicht wieder zugunsten der inaktiven Verbindung, und der Ausgangszustand ist wieder hergestellt.

2. Nachweis des Kallikreins

Vor allen Untersuchungen ist es notwendig, das Kallikrein gegen andere kreislaufaktive Stoffe, seien es blutdrucksteigernde oder blutdrucksenkende Substanzen, abzugrenzen. Hier seien besonders das Renin, Arterenol, Adrenalin, Cholin und Histamin erwähnt. Als Verfahren zur Abgrenzung gegen andere Stoffe eignet sich

z.B. die Dialyse: Man bringt die Probe in kleine Cellophanbeutel, überschichtet sie mit Toluol und hängt sie 24 Stunden in Wasser. Alle niedermolekularen Stoffe werden ausgeschwemmt, während das Kallikrein als hochmolekulare Substanz bei der Dialyse zurückgehalten wird. Eine andere Möglichkeit ist die Zerstörung des Kallikreins durch Säuren oder Laugen.

Zum Nachweis des Kallikreins im Blut (19, 20) wird nur Serum und Plasma verwendet, da die Kallikreinsmengen in den roten Blutkörperchen zu minimal sind. In den weissen Blutkörperchen liess sich weder freies noch inaktives Kallikrein nachweisen. - Da das Kallikrein im Blut als inaktive Verbindung vorhanden ist, muss man diese Verbindung zerlegen, um das Kallikrein nachweisen zu können. Dies geschieht am einfachsten dadurch, dass man den Inaktivator zerstört. Dafür bestehen, wie wir schon bei der Reaktivierung beschrieben haben, mehrere Möglichkeiten: Zerstörung des Inaktivators durch die proteolytische Wirkung des Papsins oder durch Acetonbildung und die Behandlung des Serums mit Säure. Das freigelegte Kallikrein lässt sich dann durch seine Eigenschaften als solches nachweisen: thermolabil, hochmolekular (Dialyse) und reversibel inaktivierbar durch Inaktivator aus Serum von Wiederkäuerdrüsen.

3) Pathologische Veränderung des Kallikreinvorkommens in Pankreas, Speichel und Blut

a) Im Pankreas

Bei der pathologischen Veränderung des Kallikreinvorkommens im Pankreas wurden 3 Fälle mit renalem Hypertonus untersucht (18). Während der durchschnittliche Normalwert bei ca. 4 KE/g Pankreasgewebe liegt, schwankten hier die Werte zwischen 0,6, 0,7 und 2,4 KE. In einem Fall von Pankreascarcinom wurde im Harn ein 24 - Stundenwert von 9 KE gemessen. Bei der Untersuchung des Pankreas wurden im carcinomatös veränderten Gewebe nur 0,3 KE/g Pankreasgewebe gemessen (18), im unveränderten Gewebe aber fand man den Normalwert.

b) Im Speichel

Auch hier wurden Patienten mit renaler Hypertonie untersucht, die Werte waren nur wenig herabgesetzt. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie waren die Werte unverändert (im Gegensatz zu den im Harn ausgeschiedenen Werten). - Über der Norm von 2,6 KE pro ccm Speichel liegende Werte fand man bei Basedow-Patienten.

c) Im Blut

Etwas erhöhte Werte wurden hier bei 2 Patienten mit Nephrosklerose festgestellt (18). Bei Herzkranken wurden Normalwerte von 0,7 - 0,8 gefunden.

IV. WIRKUNG DES KALLIKREINS

1. Seine Wirkung auf den Kreislauf

Die Kreislaufwirkung des Kallikreins besteht in einer Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren. Es kommt dadurch zu einer besseren Durchblutung dieser Gebiete und als Folge davon zu einem Abfall des mittleren Blutdruckes. Parallel mit dem Absinken des Blutdruckes tritt eine vermehrte Schlagzahl des Herzens auf, und die Amplitude vergrößert sich. Wie Versuche von KRAYER und RÜHL 1931 am isolierten Herz-Lungenpräparat gezeigt haben, tritt eine Erhöhung der Schlagzahl aber nur dann auf, wenn der venöse Rückstrom zum rechten Vorhof zunimmt und die Erhöhung des Schlagvolumens nicht mehr ausreicht, den venösen Rückstrom zu bewältigen. Das Kallikrein wirkt also nicht direkt auf den Keith-Flack'schen Sinusknoten ein, sondern indirekt über die vermehrte Füllung des rechten Vorhofes.

Bei kleineren Dosen Kallikrein ist die Wirkung lokal begrenzt. Bei höheren Dosen tritt eine Wirkung auf den gesamten Kreislauf ein: es kommt zu einer vermehrten Durchblutung der Coronarien, der Hirngefäße, der Lunge, der Haut und der Muskulatur. Die vermehrte Durchblutung der Coronarien wurde durch Versuche mit Digitalis bewiesen (22): Stellten z.B. vor Kallikreininjektion 11 ccm Digipurat die tödliche Dosis dar, so wurde sie nach Kallikreininjektion auf 8 ccm herabgesetzt. Am Gehirn kommt es parallel mit einer besseren Durchblutung zu einer Erhöhung des Liquordruckes, so dass vor zu rascher Injektion grösserer Dosen zu warnen ist. (Bei einem Patienten wurde z.B. eine Druckerhöhung von 270 auf 320 mm beobachtet (18).) Die Lungendurchblutung wird nicht aktiv durch Kallikreininjektionen verändert, sondern sie hängt vom venösen Rückstrom zum rechten Herzen ab. Ist dieser vermehrt, so kommt es als Folge davon dann auch zu einer vermehrten Lungendurchblutung.

2. Seine Wirkung auf die Atmung

Bei der intramuskulären Injektion von Kallikrein und bei der peroralen Zufuhr wurde am Menschen keine Veränderung der Atmung festgestellt (23). Bei intravenöser Injektion stellt sich eine Vertiefung der Atmung ein, die bei steigenden Dosen zu-

nimmt; es kann dabei zu einer solchen Vertiefung kommen, dass die Atmung der Kussmaul'schen Atmung ähnelt. Mit dem Abklingen der Kreislaufwirkung normalisiert sich auch die Atmung wieder. Die Veränderung der Atmung ist wahrscheinlich auf den veränderten Füllungszustand der Hirngefäße zurückzuführen. Durch die vermehrte Füllung kommt es zu einer Erhöhung des intracraniellen Druckes und als Folge davon zu der Vertiefung der Atmung.

3. Seine Wirkung auf den Stoffwechsel

Unter der Wirkung von Kallikrein kommt es, wie Versuche von KRAYER und RÜHL (21) bewiesen haben, zu einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme. Die Gründe hierfür mögen eine vermehrte Wärmeabgabe durch die Haut infolge der besseren Durchblutung und eine erhöhte Aufladung des Gewebes mit O_2 , verursacht durch die Vergrößerung der Kapillaroberfläche, sein. Dass es sich nicht nur um eine erhöhte O_2 - Aufladung des Gewebes handelt, bewies SZAKALL, der in seinen Versuchen regelmässig eine Steigerung des Grundumsatzes feststellte. Es handelt sich also auch um eine Steigerung der Verbrennungsprozesse; die vermehrte CO_2 - Produktion tritt aber erst etwas später auf. Dabei wurde beobachtet, dass nach fettreicher Kost, also bei Mangel an Glykogen, die Steigerung der Verbrennung viel rascher eintrat, als bei kohlehydratreicher Kost.

Möglicherweise kommt dem Kallikrein auch eine wesentliche Bedeutung beim Verdauungsakt zu. Versuche zum Nachweis, ob das Kallikrein im inkretorischen oder im exkretorischen Pankreasanteil gebildet wird, liessen erkennen, dass das Kallikrein in enger Beziehung zu den exkretorischen Fermenten des Pankreas steht (10). Die Produktion der Verdauungsfermente Lipase, Diastase und Trypsin ist bekanntlich abhängig von der zugeführten Nahrung (24). Die tryptischen Fermente und die Lipase werden hauptsächlich nach proteinreicher Kost gebildet, die Diastase hauptsächlich nach kohlehydratreicher Kost. Eine extrem fettreiche Kost führt zu einer Verminderung der Fermentproduktion. So zeigte sich auch eine hohe Kallikreinproduktion nach fleischreicher Ernährung, während sie nach einer Fettdiät entsprechend verringert wurde. Dieses parallele Verhalten lässt auf eine bestimmte Funktion des Kallikrein bei der Verdauung schliessen.

Die gefässerweiternde Wirkung des Kallikreins lässt eine Bedeutung für die erhöhte Durchblutung während der Verdauungsphase und damit auch für die vermehrte Resorption der Nahrungsstoffe wahrscheinlich machen. Am Hunde liessen sich nach intravenöser Injektion kräftige Darmkontraktionen nachweisen, die sich bei Erhöhung zu ausgesprochenen Spasmen steigern liessen (25). Es ist demnach infolge der motorischen Wirkung des Kallikreins auch eine Bedeutung für die Verdauung, eben durch die Steigerung der Darmkontraktionen, denkbar.

Auch die Magensaftsekretion wird durch Kallikreininjektionen beeinflusst. Es kommt nach der Injektion zu einer Steigerung der Acidität, die aber unabhängig von der injizierten Menge Kallikrein ist und ausserdem - wohl als Folge der besseren Durchblutung - zu einer deutlichen Steigerung der Sekretion. Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Kallikreins auf die Magensaftsekretion (26) ergaben, dass das Kallikrein wohl nicht direkt durch einen chemischen Reiz wie Histamin und Coffein auf die sekretproduzierenden Zellen des Magens wirkt, sondern indirekt durch Vagusreizung. Bestätigt wird diese Annahme dadurch, dass die Kallikreinwirkung auf die Magensaftsekretion durch Atropin, das den Parasympathicus lähmt, aufgehoben wird. Dies steht in deutlichem Gegensatz zur Kreislaufwirkung des Kallikreins, die durch Atropin nicht beeinflusst wird.

V. PADUTIN UND SEINE THERAPEUTISCHE VERWENDBARKEIT

Die vielseitigen Funktionen und Wirkungen des Kallikreins macht man sich in seiner Anwendung als Therapeuticum zunutze. Als Präparat Padutin wird es von den Bayerwerken hergestellt und intravenös oder intramuskulär verabreicht. Befriedigende Ergebnisse in der Therapie wurden aber erzielt, seit es F. SCHULTZ gelang, das Präparat in die Trockenform zu überführen. Dieses sogenannte Depot Padutin zeigte dann die erstrebte Dauerwirkung. Im Laufe der Zeit konnten auch zunächst aufgetretene ungünstige Nebenerscheinungen ausgeschaltet werden.

a) Die durch Depot-Padutin bewirkte bessere Durchblutung der Haut macht man sich in der plastischen Chirurgie zunutze. Unter dem Einfluss dieses Präparates heilen Hauttransplantate besser und schneller ein. Es wurde auch beobachtet (30, 31), dass sich gefährdete, schon bläulich verfärbte Lappen nach der Injektion von Depot Padutin in die Basis des gefährdeten Hautlappens wieder röteten und sich erholten. Bestätigt wird der günstige Einfluss von Depot-Padutin auf die Hautdurchblutung durch neue Untersuchungen über die Wirkung von aktivem und inaktivem Kallikrein auf die Muskel- und Hautdurchblutung (32), bei denen festgestellt wurde, dass sowohl Padutin als auch Kallikrein eine Mehrdurchblutung der Gesichtshaut bis zu 150 % des Ruhewertes bewirken können.

Ausser bei plastischen Operationen bewährt sich die Padutin-Therapie auch bei den verschiedenen Ulcera. Bei allen - ausgenommen die varikösen Ulcera - zeigt sich schon bald nach Beginn der Behandlung mit Depot-Padutin eine schnell einsetzende Bildung gesunder Granulation und die nachfolgende Epithelisierung der Wundfläche selbst bei sehr schweren und tiefen Ulcerationen oder postoperativer Gangrän der Haut (33).

b) Auch auf die Frakturheilung ist Depot-Padutin von positivem Einfluss (33, 34). Es zeigte sich, dass die Zeit bis zur röntgenologisch erfassbaren Kallusentwicklung, wie auch die Zeit bis zur festen Verknöcherung bei Patienten, die mit Depot-Padutin behandelt worden waren, im Vergleich zu unbehandelten Patienten deutlich verkürzt war. Ausserdem kam es bei den Padutin-Behandelten nie zu einer Ausbildung des Sudeck'schen Syndroms und auch die Beweglichkeit der Gelenke war nach der Frakturheilung weniger stark eingeschränkt. Die Anwendung des Depot-Padutin ist vor allem bei gestörter Frakturheilung angebracht. Hierbei besteht ein Übergewicht des Sympathicus, und es kommt regelmässig zu einem Auftreten des Sudeck'schen Syndroms. Gerade Depot-Padutin bewährt sich in diesem Falle als gut wirksames sympathicolytisches Gefässpharmakon (33, 35).

c) Eine weitere äusserst dankbare Anwendungsmöglichkeit für Depot-Padutin bietet sich bei der Behandlung der Endangiitis obliterans und der Arteriosklerose (33). Das Padutin zeigte sich hier allen anderen Stoffen überlegen. Es kommt im Laufe der Behandlung zwar nicht zu einer Heilung, aber doch zu einer weitgehenden Besserung, besonders in Frühfällen. Die Wirkung dieser Therapie besteht in einer Erweiterung der organisch nicht erkrankten Gefässabschnitte und in einer Beseitigung des reflektorischen Spasmus dieser Gebiete. Bei der Behandlung der Claudicatio intermittens mit Depot-Padutin wurde beobachtet, dass sich die Gehstrecke bis zum ersten Auftreten der Symptome unter dem Einfluss des Padutins verdoppelte oder noch mehr vergrösserte und dass sich auch die Strecke bis zur absoluten Stoppgrenze, d. h. bis die Patienten unbedingt stehen bleiben mussten, erheblich vergrösserte (36).

Bei der Arteriosklerose empfiehlt es sich nur kleinere Dosen Padutin anzuwenden, da sich die Strombahn wegen des mangelnden Elastizitätsvermögens der Gefässe nicht der vergrösserten Auswurfsmenge des Herzens entsprechend erweitern kann, und es infolgedessen bei der Gabe höherer Dosen Padutin zu einem Blutdruckanstieg mit der Gefahr eines Apoplex kommt. - Besonders günstig ist der Einfluss von Depot-Padutin auf das arteriosklerotische Beingeschwür, das damit meist innerhalb von 2 - 3 Wochen zur Abheilung gebracht werden kann (33).

d) Besondere Erwähnung als Therapeuticum verdient auch der, besonders aus den Lymphdrüsen von Rindern gewonnene Inaktivator des Kallikreins, der sog. Drüseninaktivator, der als Präparat "Trypsin" bekannt ist, und der gerade in letzter Zeit sehr grosse Bedeutung bei der Therapie der Pankreatitis gewonnen hat. Es ist das Verdienst von E. K. FREY den Vorschlag zur therapeutischen Anwendung des Drüseninaktivators bei der Pankreatitis gemacht zu haben. Die hervorragende und vielleicht nicht erwartete Wirkung des Inakti-

vators zeigte sich bei der Behandlung mehrerer, an akuter Pankreasnekrose erkrankter Patienten. Durch den Inaktivator wurde der Krankheitsverlauf - teilweise sogar in schwersten, sonst letal verlaufenden Fällen - äusserst günstig beeinflusst (37).

VI. AUSSCHIEDUNG DES KALLIKREINS

1. Physiologische Ausscheidung des Kallikreins

Das Kallikrein wird von den Nieren in seiner wirksamen Form ausgeschieden. Die Tagesmenge des ausgeschiedenen Kallikreins und seine Konzentration im menschlichen Harn unterliegt grossen Schwankungen. Hierbei verhalten sich die Schwankungen zwischen Harnvolumen und Kallikrein-Konzentration entgegengesetzt, so dass die Tagesausscheidung an Kallikrein ungefähr gleich bleibt (27). Durchschnittlich liegt die Kallikrein-Konzentration dabei im Sommer etwas höher als im Winter.

Dass auch der Ernährungszustand eine gewisse Rolle für die Kallikreinausscheidung spielt, stellte sich in den Kriegsjahren heraus. In den Jahren der schlechten Ernährung sank der Kallikreinspiegel im menschlichen Harn um 65 - 75 % (18), um dann mit der Besserung der Ernährung wieder anzusteigen. Ferner besteht eine gewisse Abhängigkeit der ausgeschiedenen Kallikreinmenge von der Art der Nahrung. Wie schon im Kapitel "Stoffwechsel" ausgeführt, besteht ein Zusammenhang zwischen Kallikrein und den im Pankreas gebildeten Verdauungsfermenten. Daraus erklärt sich auch, dass nach fleischreicher Ernährung ein gewisses Ansteigen der Kallikreinausscheidung festgestellt werden konnte.

Auch je nach dem Lebensalter ist die Kallikreinausscheidung im Harn sehr verschieden. Im frühesten Säuglingsalter fehlt das Kallikrein im Harn vollständig, bei Kleinkindern ist der Gehalt noch sehr niedrig; dafür finden sich bei diesen mehr andere thermostabile depressorische Substanzen im Harn. Die Schwankungsbreite der Tagesausscheidung an Kallikrein ist bei den einzelnen Menschen ziemlich gross, während die Tagesausscheidung der gleichen Person unter gleichbleibenden Bedingungen auch ziemlich konstant bleibt. Als Durchschnittswert eines gesunden Menschen können etwa 150 Kallikrein-Einheiten angesehen werden. Im Alter kommt es dann wieder zu einer erheblichen Minderung der Kallikreinausscheidung um ungefähr 80 % (27). Neben anderen Ursachen dürfte aus dieser starken Herabsetzung der Kallikreinproduktion die im Alter erhöhte Neigung zur Ulcerabildung zu erklären sein.

2. Pathologische Ausscheidung des Kallikreins

Bei dem wissenschaftlichen Interesse, das naturgemäss für einen Stoff besteht, der in so grossen Mengen im menschlichen und tierischen Organismus gebildet wird, und der für die verschiedenen Regulationen und Funktionen von Bedeutung ist, war es naheliegend, ihn auf seine pathologischen Veränderungen zu untersuchen. Ein Untersuchungsbefund konnte jedoch nur dann Bedeutung gewinnen, wenn sich bei einer genügend grossen Anzahl von Patienten bei dem gleichen Krankheitsbild die gleichen Unterschiede in der Tagesausscheidung ergeben, da die Schwankungsbreite der normalen Kallikreinausscheidung bei verschiedenen Personen ziemlich erheblich ist. Dabei war ferner zu berücksichtigen, dass auch bei Gesunden die Kallikreinausscheidung durch Bettruhe herabgesetzt wird und dass bei bettlägerigen Kranken die Kallikreinkonzentration im Harn noch etwas mehr vermindert ist (27, 28).

Extrem niedrige Werte fanden Frey, Kraut und Werle (18) in der Kallikreinausscheidung bei Hypertonikern. Bei essentiellern Hochdruck fanden sich Werte von durchschnittlich 56 Kallikrein-Einheiten pro Tag, noch niedriger lagen die Werte bei nephrogenem Hochdruck. Hier lag der Durchschnitt bei akuter Glomerulonephritis bei 18 Kallikrein-Einheiten, bei subakuten, subchronischen und chronischen Nephritiden bei 11 Kallikrein-Einheiten. Neuere Untersuchungen von Werle und Vogel (29) haben gezeigt, dass der Harn bei Patienten mit nephrogenem Hochdruck und mit extrem niedrigen Kallikreinwerten Kallikreinogen, also die inaktive Vorstufe des Kallikreins, enthalten kann. Sie fanden, dass das Kallikreinogen, das der α_2 Globulinfraktion angehört, aber nicht nur als Folge einer vermehrten Proteinurie neben anderen Plasmaeiweisskörpern auftritt, sondern dass auch bei "eiweissfreiem" Urin Kallikreinogen im Harn erscheinen kann. Im Gegensatz dazu lässt sich im Urin von Gesunden kein Kallikreinogen nachweisen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der Kallikreinspiegel bei chirurgisch Kranken

Die bisher gemachten Untersuchungen über die pathologische Kallikreinausscheidung im Harn befassten sich hauptsächlich mit internistischen Krankheitsbildern. Wir wurden nun von HARTENBACH angeregt, die Kallikreinausscheidung auch bei chirurgisch Kranken zu beobachten.

Wir gingen dabei so vor, dass wir die Kallikreinausscheidung bei einer Anzahl von Patienten mit teils benignen, zum grössten Teil aber malignen Erkrankungen untersuchten und dabei auf die Abhängigkeit der ausgeschiedenen Kallikreinmenge von verschiedenen Faktoren besonders achteten.

I. VERSUCHSABLAUF

Den zu untersuchenden Harn entnahmen wir einer Sammelprobe von 24-Stunden-Urin. Der Urin wurde zur Verhinderung von Oxydationsvorgängen mit Toluol überschlachtet und 24 Stunden in Cellophanbeuteln unter fliessendem Wasser dialysiert.

Als Versuchstiere verwendeten wir nur Hunde. Sie sind am besten geeignet, da sie am empfindlichsten von allen Tieren auf Kallikrein reagieren, am wenigsten schnell durch die Injektion von Harn geschädigt werden und auch auf wiederholte Kallikreingaben noch sehr gleichmässig reagieren.

Narkose der Versuchstiere:

Zu Beginn der Narkose spritzten wir den Tieren 2,5 - 3,5 ccm Morphinum subcutan. Nach 10 - 15 Minuten injizierten wir dann 0,5 - 0,8 ccm Pernocton pro kg Körpergewicht subcutan. Nach ca. 1 Stunde war die Narkose dann so vertieft, dass wir mit dem Versuch beginnen konnten.

Wir schlossen den narkotisierten Hund an eine Beatmungsmaschine der Fa. Semm Apparatebau, Soln, an, wodurch Spontanschwankeungen des Blutdruckes weitgehend vermieden wurden.

Zur Messung der durch Kallikrein und den Testurin hervorgerufenen Blutdruckschwankungen legten wir unter Schonung des Nervus vagus die Carotis des Hundes frei und schlossen ein Ludwig'sches Quecksilbermanometer an sie an. Als gerinnungshemmende Sperrflüssigkeit verwandten wir 20 %ige Magnesiumsulfatlösung. Die Blutdruckschwankungen wurden mittels eines auf der Quecksilbersäule sitzenden

den Schwimmers auf eine Russtrommel übertragen und aufgezeichnet. - Die Kallikrein- und Urininjektionen machten wir meistens in die Vena femoralis des Hundes.

Bei Versuchsbeginn eichten wir zunächst mit Kallikrein, um die Reaktionsempfindlichkeit des Hundes festzustellen.

II. KRANKENGUT

Wir untersuchten 25 Patienten über die Dauer von jeweils 14 Tagen bis 3 Wochen. Dabei beobachteten wir die Unterschiede in der Kallikreinausscheidung bei benignen und malignen Krankheitsbildern, ferner die Werte in den einzelnen Lebensaltern. Wir stellten fest, ob Ausscheidungsveränderungen bei Infusionen von Aminovit oder nach Bluttransfusionen auftraten und welche Veränderungen zwischen prae- und postoperativen Werten bestanden.

1. Gegenüberstellung von malignen und benignen Erkrankungen

Von den 25 untersuchten Patienten waren bei 18 Patienten bösartige Erkrankungen und bei 7 Patienten gutartige diagnostiziert worden.

Es handelte sich um folgende:

- 10 Patienten mit Cardia-Carcinom,
- 4 Patienten mit Magen-Carcinom,
- 2 Patienten mit Oesophagus-Carcinom,
- 1 Patient mit Colon-Carcinom und
- 1 Patient mit Morbus Hodgkin.

Bei den gutartigen Erkrankungen waren es

- 1 Patient mit Oesophagitis,
- 1 Patient mit Arachnitis optochiasmatica cystica,
- 1 Patient mit Gastritis,
- 1 Patient mit Cardiospasmus,
- 1 Patient mit chron. Ulcus duodeni,
- 1 Patient mit einem Rö.-Ulcus an der Hand und
- 1 Patient mit Prostatahypertrophie.

2. Durchschnittswerte und Schwankungsbreite bei den verschiedenen Krankheitsgruppen

Patient	Schwankungsbreite an KE	Durchschnittswerte/Tag
Cardia-Carcinom:		
1 A.G.	15 - 30 KE	24,2 KE
2 R.L.	9 - 64 KE	26,5 KE
3 J.K.	15 - 64 KE	27,1 KE
4 F.S.	15 - 52 KE	30,0 KE
5 J.B.	36 - 128 KE	66,7 KE
6 J.S.	60 - 218 KE	76,5 KE
7 E.V.	12 - 128 KE	77,0 KE
8 B.K.	25 - 162 KE	93,0 KE
9 A.B.	101 - 318 KE	150,0 KE
10 H.N.	141 - 687 KE	353,4 KE
Magen-Carcinom:		
1 M.K.	16 - 61 KE	41,0 KE
2 L.F.	13 - 117 KE	46,6 KE
3 J.W.	20 - 251 KE	58,0 KE
4 A.M.	27 - 142 KE	80,0 KE
Oesophagus-Carcinom:		
1 H.D.	9 - 49 KE	38,5 KE
2 J.S.	75 - 104 KE	82,0 KE
Colon-Carcinom:		
1 J.H.	17 - 64 KE	40,0 KE
Mobus Hodgkin:		
1 H.M.	26 - 172 KE	73,0 KE
Oesophagitis:		
1 F.N.	4 - 233 KE	64,5 KE
Chronisch erosive Gastritis:		
1 S.H.	20 - 121 KE	55,2 KE
Cardiospasmus:		
1 A.B.	25 - 163 KE	58,0 KE
Chronisches Ulcus duodeni:		
1 F.S.	47 - 197 KE	148,0 KE

Patient	Schwankungsbreite an KE	Durchschnittswerte/Tag
Arachnitis optochiasmatica cystica:		
1 A.K.	161 - 225 KE	182,0 KE
Rö.-Ulcus:		
1 F.H.	103 - 332 KE	213,7 KE
Prostatahypertrophie:		
1 L.S.	8 - 122 KE	28,0 KE

Ergebnisse:

Bei den 10 untersuchten Fällen von Cardia-Carcinom schwankten die Werte zwischen 24 und 353 KE pro Tag, im Gesamtdurchschnitt lagen sie bei 88,4 KE pro Tag, waren also etwa um die Hälfte der Norm verringert. Der niedrigste von uns gemessene Wert lag bei 9 KE/Tag (es handelte sich um einen Patienten mit inoperablen Cardia-Ca), der höchste Wert bei 687 KE/Tag (ebenfalls ein Patient mit Cardia-Ca, gut operabel und mit gutem postoperativem Verlauf).

Die bei Magen-Carcinom und Oesophagus-Carcinom gemessenen Werte bewegten sich zwischen 38 und 82 KE pro Tag, und lagen mit einem Gesamt-Durchschnitt von 60 KE noch unter denen des Cardia-Carcinoms.

In einem Fall von Dickdarm-Ca beobachteten wir Schwankungen zwischen 17 und 64 KE, der Durchschnitt lag bei 40 KE.

Bei einem 15-jährigen Jungen mit Morbus Hodgkin schwankten die Werte zwischen 26 und 176 KE pro Tag, es ergab sich ein Durchschnitt von 73 KE.

Von den nicht carcinomatösen Krankheitsbildern untersuchten wir einen Patienten mit Oesophagitis. Die ausgeschiedenen Kallikreinwerte lagen hier zwischen 9 und 233 KE, der Durchschnitt lag bei 65 KE.

Damit verglichen wir einen Patienten mit Cardiospasmus. Hier bewegten sich die Werte zwischen 25 und 164 KE, der Durchschnitt betrug 58 KE. Beide Durchschnittswerte waren also, grob gerechnet, um die Hälfte der Norm herabgesetzt.

Sehr unterschiedliche Werte ergab der Vergleich zwischen 2 Patienten mit chronischer Gastritis und chronischem Ulcus duodeni. Bei dem letzteren beobachteten wir Werte zwischen 47 und 197 KE, der Durchschnitt stimmte mit 148 KE mit der Norm überein. Bei der Gastritis dagegen betrug der Durchschnitt mit 55 KE nur ein Drittel des Normalwertes.

Etwas über der oberen Grenze der Norm lagen die Werte bei einem Patienten mit

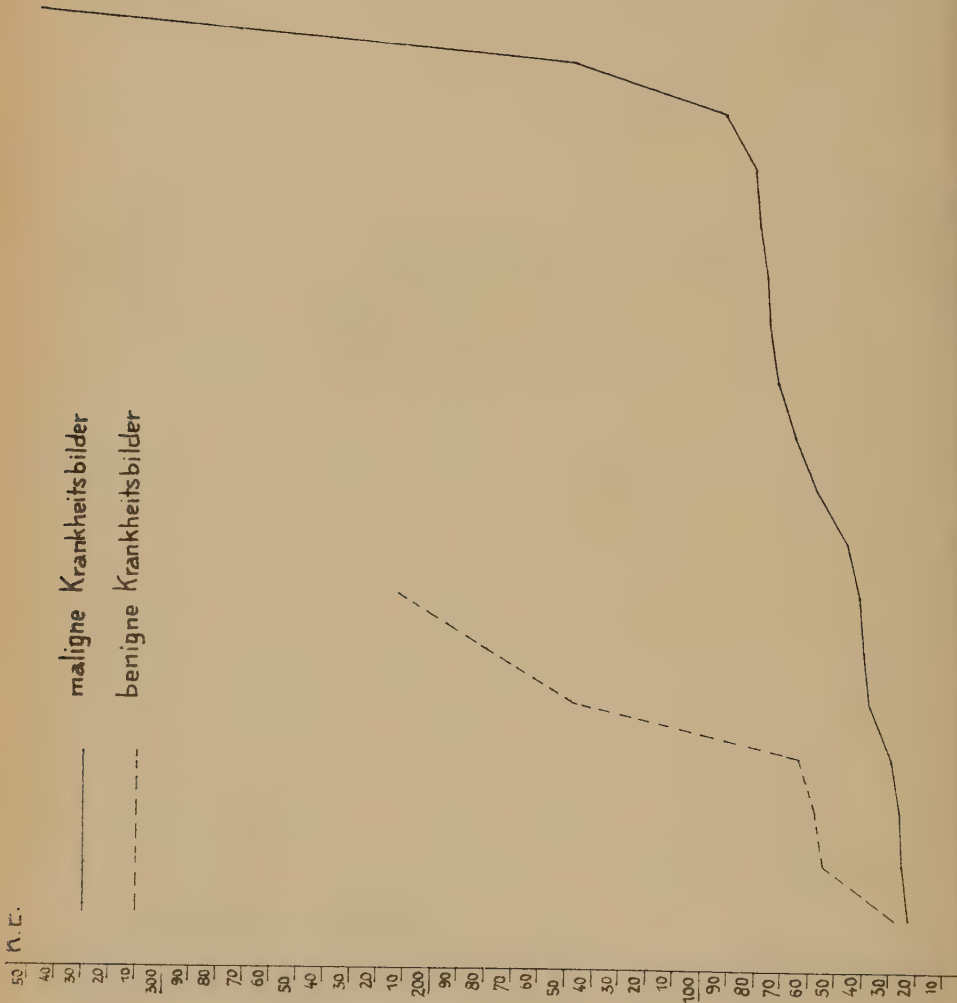


ABBILDUNG 2

Gegenüberstellung der Durchschnittswerte und Schwankungsbreite bei malignen und benignen Krankheitsbildern.

einem RÖ.-Ulcus an der Hand, das durch Bestrahlen der Hand wegen Dupuytren verursacht war. Es ergab sich ein Durchschnittswert von 215 KE, bei einer Schwankungsbreite von 103 bis 332 KE pro Tag. Bei diesem Fall ist beachtlich, dass der Patient während der ersten Zeit unserer Kallikreinuntersuchungen bei der stationären Behandlung jeden zweiten Tag Injektionen von Depot-Padutin erhielt. Eine Änderung der Kallikreinwerte nach Absetzung des Padutins konnten wir nicht feststellen (siehe Abbildung 3).

Eine sehr verminderte Ausscheidung fanden wir bei einem Patienten mit Prostatahypertrophie. Bei Werten zwischen 8 (!) und 122 KE konnten wir nur einen Durchschnitt von 28 KE errechnen. Zu erwähnen wäre hier noch, dass sich der Patient in ziemlich reduziertem AZ und EZ befand.

Schliesslich kontrollierten wir noch die Werte eines Patienten mit Arachnitis optochiasmatica cystica. Im Verlauf der Krankheit traten keine grossen Ausscheidungsschwankungen auf, der Durchschnitt lag bei 182 KE.



ABBILDUNG 3

Tägliche Kallikrein-Ausscheidung bei Pat. F.H., 57 J., Rö.-Ulcus

3. Durchschnittswerte und Schwankungsbreite in verschiedenen Lebensaltern

Für diese Berechnung nahmen wir folgende Einteilung vor:

Maligne und benigne Krankheitsbilder bei Patienten im Alter von 20 - 40, von 40 - 60 und von 60 - 80 Jahren (s. Tabelle Seite 28 und Abbildung 4).

Unter 20 Jahren hatten wir 1 Patienten. Er erreichte einen Durchschnittswert von 73 KE pro Tag. Seine höchste Kallikreinausscheidung betrug, postoperativ gemessen, 172 KE.

Zwischen 20 und 40 Jahren hatten wir einen Patienten mit Cardia-Carcinom. Er befand sich in reduziertem Allgemeinzustand (53 kg!), der postoperative Verlauf war komplikationslos. Bei ihm massen wir den höchsten Durchschnittswert von allen untersuchten Patienten mit 353 KE. Seine Höchstausscheidung betrug 687 KE und liegt damit noch über dem bei einem Kretin früher gemessenen Höchstwert von 610 KE (18).

Bei 10 Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren erhielten wir mit Werten, die zwischen 26 und 150 KE schwankten, einen Durchschnitt von 62 KE pro Tag. - Demgegenüber lag der Durchschnitt bei 7 Patienten derselben Altersgruppe mit benignen Krankheitsbildern bei 102 KE, die Ausscheidung schwankte zwischen 28 und 214 KE durchschnittlich.

Bei 6 Patienten zwischen 60 und 80 Jahren mit Carcinomerkrankungen kamen wir auf einen Durchschnitt von 35 KE. Der durchschnittliche Höchstwert betrug hier nur 77 KE, der Tiefstwert 24 KE, bei den einzelnen Patienten.

Maligne und benigne Krankheitsbilder
nach Lebensaltern geordnet

Patient	Alter	Diagnose	Durchschnittswert an KE	Postoperat. - Verlauf
Maligne				
A. M.	15	Morbus Hodgkin	73 KE	günstig
J. M.	38	Cardia-Ca	353 KE	günstig
L. F.	49	Magen-Ca	47 KE	exitus
R. L.	50	Cardia-Ca	26 KE	inoperabel
J. B.	54	Cardia-Ca	67 KE	exitus
E. V.	54	Cardia-Ca	77 KE	günstig
J. H.	54	Dickdarm-Ca	40 KE	günstig
B. K.	56	Cardia-Ca	93 KE	exitus
J. K.	56	Cardia-Ca	27 KE	exitus
J. W.	57	Magen-Ca	58 KE	günstig
A. M.	58	Magen-Ca	80 KE	exitus
A. B.	60	Cardia-Ca	150 KE	exitus
A. G.	63	Cardia-Ca	24 KE	exitus
J. S.	64	Cardia-Ca	76,5 KE	inoperabel
M. K.	65	Magen-Ca	41 KE	exitus
F. S.	70	Cardia-Ca	30 KE	günstig
J. S.	70	Oesophagus-Ca	29 KE	exitus
H. D.	71	Oesophagus-Ca	40 KE	inoperabel
Benigne				
F. N.	49	Oesophagitis	65 KE	exitus
A. K.	52	Arachnitis	182 KE	günstig
S. H.	54	Gastritis	55 KE	günstig
F. H.	57	Rö-Ulcus	214 KE	günstig
F. S.	58	Ulcus duodeni	148 KE	günstig
A. B.	59	Cardiospasmus	58 KE	günstig
L. S.	62	Prostatahypertrophie	28 KE	günstig



ABBILDUNG 4

Durchschnittswerte und Schwankungsbreite in bestimmten Lebensaltern.

4. Durchschnittswerte unter Berücksichtigung des postoperativen Verlaufes

Bei den Carcinomen hatten wir 6 Patienten mit gutem postoperativem Verlauf. Der Durchschnitt lag mit 56 KE bei $1/3$ der Norm. Wir konnten keine grossen Durchschnittsschwankungen der einzelnen Patienten untereinander feststellen. Allerdings haben wir hier bei der Errechnung des Gesamtdurchschnitts den Patienten mit extrem hoher Kallikreinausscheidung nicht berücksichtigt, da es sonst zu einer starken Verschiebung der Werte gekommen wäre.

9 Patienten kam im postoperativen Verlauf ad exitum. Der Durchschnittswert von 62 KE unterschied sich nicht wesentlich von den günstigen Fällen, nur waren hier im einzelnen etwas grössere Schwankungen festzustellen. Inoperable Fälle lagen nur 3 vor, der Durchschnitt lag bei diesen bei 48 KE.

Im Vergleich dazu weichen die Kallikreinwerte bei den benignen Krankheitsbildern mehr ab. Hier kam nur ein Patient postoperativ ad exitum, seine durchschnittliche Kallikreinausscheidung betrug 65 KE.

Die anderen 6 Patienten zeigten einen günstigen postoperativen Verlauf. Es wurde hier ein Durchschnittswert von 115 KE errechnet. Auch hier traten bei den einzelnen Fällen ziemliche Schwankungen auf. Der niedrigste Durchschnittswert betrug 28 KE, der höchste 214 (siehe auch Abbildung 5 und 6).

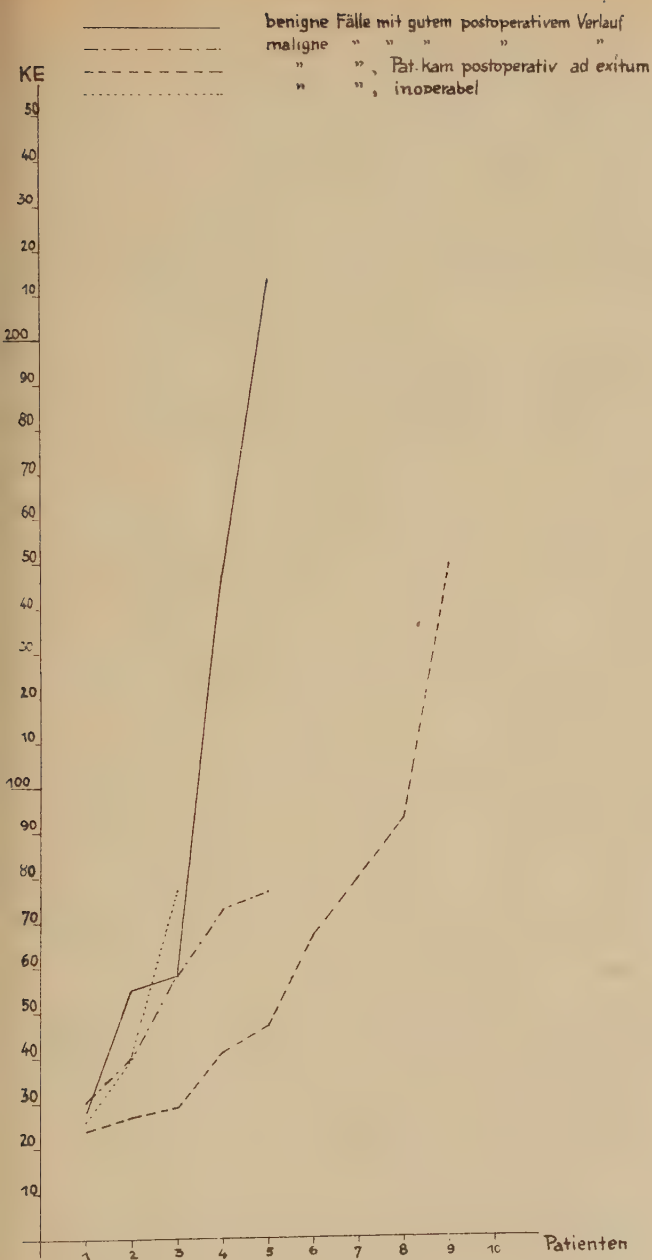


ABBILDUNG 5

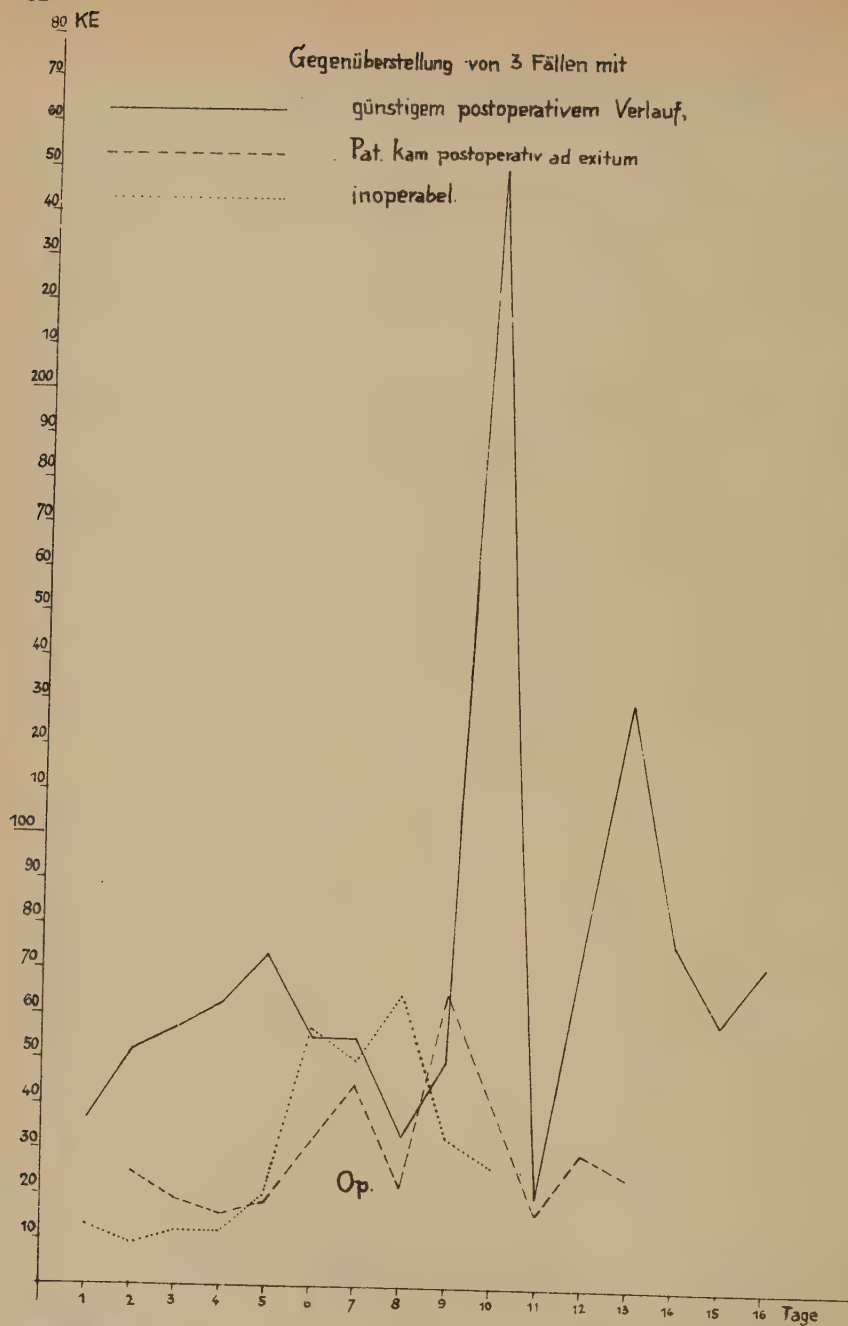


ABBILDUNG 6

5. Die prae- und postoperativen Veränderungen der Kallikreinausscheidung

Wir untersuchten die postoperativen Veränderungen wieder bei den verschiedenen Krankheitsgruppen (siehe Tabelle Seite 34).

Cardia-Carcinom:

Bei 2 Patienten mit gutem postoperativen Verlauf stiegen die Werte im Durchschnitt nach der Operation an, bei 1 Patienten war ein ganz geringes Absinken festzustellen.

Bei 2 inoperablen Cardiacarcinomen stiegen die Werte postoperativ um 50 % an. Bei dem einen Patienten trat ein kurzer sehr hoher Anstieg nach der Operation auf, bei dem anderen wurden die Werte postoperativ insgesamt etwas höher.

Die Werte bei 2 Patienten, die postoperativ ad exitum kamen, zeigten bei einem einen geringen Anstieg, bei dem anderen Patienten eine geringe Herabsetzung der Kallikreinausscheidung.

Magen-Carcinom:

Bei einem Patienten mit günstigem postoperativen Verlauf war ein Anstieg der Werte zu beobachten, bei 2 Fällen, die ad exitum kamen, ein Abstieg.

Dickdarm-Carcinom:

Bei diesem Patienten stieg die durchschnittliche Kallikreinausscheidung etwas an, eine klare Spitzenausscheidung nach der Operation war nicht zu erkennen.

Morbus Hodgkin:

Hier konnten wir ein besonders augenfälliges Ansteigen der postoperativen Werte feststellen.

Insgesamt stellten wir fest, dass die Werte im Gesamtdurchschnitt bei Cardiacarcinomen nach der Operation anstiegen, bei Magencarcinomen aber sanken.

Prae- und postoperative Veränderungen der
Kallikrein-Ausscheidungen

Patient	Alter	Durchschnittliche Werte		postoperativer Verlauf
		praeoperativ	postoperativ	
Cardia-Carcinome				
E.V.	54	53,8 KE	97,8 KE	günstig
J.M.	38	327 KE	396 KE	günstig
F.S.	70	33 KE	27 KE	günstig
J.S.	64	74,5 KE	114,5 KE	inoperabel
R.L.	50	26 KE	41,3 KE	inoperabel
J.K.	56	26 KE	33 KE	exitus
J.B.	54	79 KE	58,4 KE	exitus
Magen-Carcinome				
A.M.	58	98 KE	71,4 KE	exitus
M.K.	65	43 KE	23 KE	exitus
J.W.	57	56 KE	84 KE	günstig
Dickdarm-Carcinome				
J.H.	54	38 KE	43 KE	günstig
Morbus Hodgkin				
A.M.	15	30,5 KE	100,4 KE	günstig
Gastritis				
S.H.	54	28 KE	103,5 KE	günstig
Oesophagitis				
F.N.	49	69 KE	101 KE	exitus
Cardiospasmus				
A.B.	59	52 KE	83,5 KE	günstig
Ulcus duodeni				
F.S.	58	115 KE	136,5 KE	günstig
Rö-Ulcus				
F.H.	57	224,5 KE	209 KE	günstig
Arachnitis				
A.K.	52	164,5 KE	192 KE	günstig
Prostatahypertrophie				
L.S.	62	43,4 KE	18 KE	günstig

Bei den benignen Krankheitsbildern war in den Fällen von Gastritis, Oesophagitis, Cardiospasmus, Ulcus duodeni und Arachnitis ein Ansteigen der Kallikreinausscheidung festzustellen. Bei dem Ulcus duodeni und der Arachnitis wurde die durchschnittliche postoperative Ausscheidungserhöhung durch einen leichten postoperativen Gesamtanstieg der Kallikreinwerte verursacht, während bei den Patienten mit Gastritis, Oesophagitis und Cardiospasmus der Höchstwert an Kallikrein 2 Tage nach der Operation gemessen wurde und die Werte dann wieder abfielen (vgl. Abbildung 7).

Bei dem Patienten mit dem RÖ.-Ulcus war ein geringer Abstieg an Kallikrein zu bemerken, bei dem Patienten mit der Prostatahypertrophie verringerte sich die Ausscheidung um mehr als die Hälfte.

Als Gesamtergebnis wurde bei allen von uns beobachteten benignen Krankheitsbildern ein postoperatives Ansteigen der Kallikreinausscheidung um rund 37 % festgestellt.

Wir versuchten noch, den Einfluss von Aminovitininfusionen und Bluttransfusionen auf die Kallikreinausscheidung zu beobachten. Eine feste Aussage lässt sich darüber nicht machen, da die normalen täglichen Ausscheidungsschwankungen das Bild verwischen. Bei einzelnen Patienten glaubten wir eine Reaktion in der Kallikreinausscheidung auf Blut und Aminovit zu erkennen, bei den meisten Patienten aber war keine charakteristische Ausscheidungsveränderung erkennbar.

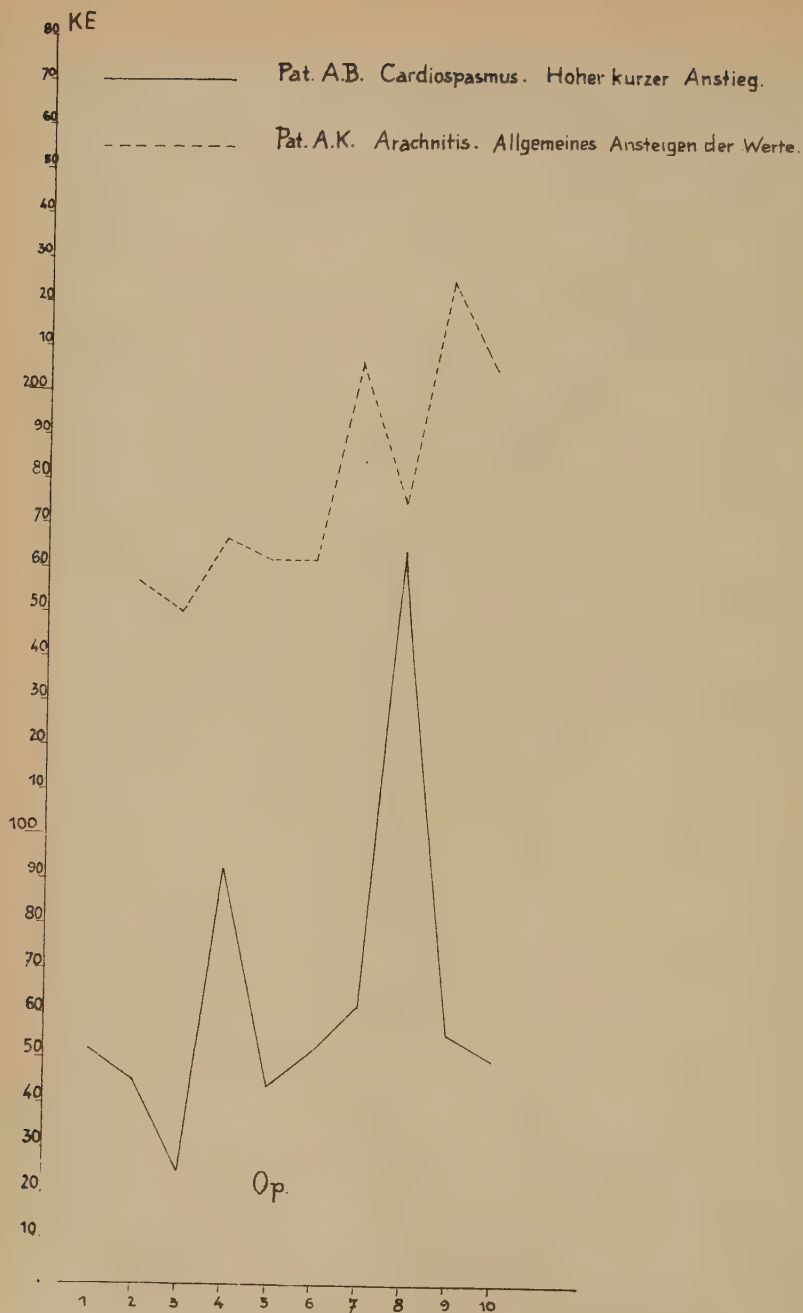


ABBILDUNG 7

III. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend berichteten wir über den Aufbau, die Wirkungsweise und die therapeutische Verwendbarkeit des kreislaufaktiven Stoffes Kallikrein und seines Inaktivators.

In den eigenen Untersuchungen behandelten wir die pathologischen Veränderungen der Kallikreinausscheidung von 25 Patienten mit chirurgischen Erkrankungen, bei denen es sich um 18 maligne und 7 benigne Krankheitsbilder handelte.

- 1) Gegenüberstellung der Durchschnittswerte und Schwankungsbreite bei den einzelnen Krankheitsgruppen.

Wir kamen dabei zu dem Ergebnis, dass der Gesamtdurchschnitt der Kallikreinausscheidung bei den von uns beobachteten malignen Krankheitsbildern mit 80 KE etwa um die Hälfte unter der Norm lag. - Der Gesamtdurchschnitt der benignen Krankheitsbilder lag mit 101 KE um 25 % höher als der Gesamtdurchschnitt der malignen und um ca. $\frac{1}{3}$ unter dem Normalwert. - Dabei waren die Schwankungen zwischen den einzelnen Fällen ziemlich erheblich.

- 2) Veränderung der Kallikreinausscheidung in bestimmten Altersgruppen.

Wir verglichen die Veränderungen in den Altersgruppen von 20 - 40 Jahre, von 40 - 60 Jahre und von 60 - 80 Jahre.

Den höchsten Wert von 687 KE fanden wir bei einem Patienten zwischen 20 und 40, den niedrigsten Wert von 9 KE bei einem Patienten zwischen 60 und 80. Eine Gegenüberstellung der Altersgruppe von 40 - 60 Jahre bei malignen und benignen Krankheitsbildern ergab bei ersteren einen Gesamtdurchschnitt von 60 KE, bei letzteren einen Gesamtdurchschnitt von 100 KE.

- 3) Durchschnittswerte unter Berücksichtigung des postoperativen Verlaufes.

Bei den malignen Erkrankungen konnten wir keine grossen Unterschiede zwischen postoperativ günstigem Verlauf, inoperablen Fällen und postoperativ letalem Verlauf feststellen. In allen drei Gruppen schwanken die Kallikreinausscheidungen zwischen hohen und tiefen Werten, so dass es nicht möglich ist, etwa aus der ausgedehnten Kallikreinmenge eine Prognose für den postoperativen Verlauf zu stellen.

4) Gegenüberstellung der prae- und postoperativen Werte der Kallikreinausscheidung.

Die durchschnittlichen Veränderungen der Kallikreinausscheidung bei den einzelnen Krankheitsgruppen wechselte zwischen postoperativem Anstieg und Abstieg, wobei die Werte im einzelnen ziemlich stark voneinander abwichen.

Der Gesamtdurchschnitt ergab bei den benignen Krankheitsbildern einen postoperativen Anstieg der Werte um rund 37 %.

Bei den malignen Erkrankungen wurde bei den Fällen von Cardiacarcinom ein Anstieg um 25 % beobachtet, bei den Magencarcinomen ein Abstieg um 11 %.

C. LITERATURVERZEICHNIS

1. Frey: Arch. Klin. Chir. 142, 663, 1926. Zusammenhänge zwischen Herzarbeit und Nierentätigkeit.
2. Abelous: Action Hypertensive de l'urine humaine normale. C.R. Soc. Biol., 1908, 64, 848.
3. Pribram und Herrnheiser: Bioch. Z. 111, 30, 1920. Zur Kenntnis der dialysablen Bestandteile des Menschenharns.
4. Kraut, Frey und Bauer: Z. physiol. Chem. 175, 97, 1928. Über ein neues Kreislaufhormon.
5. Werle: Biochem. U. 273, 291, 1934. Über die Inaktivierung des Kallikreins. (II. Mitteilung).
6. Kraut, Frey und Werle: Z. physiol. Chem. 192, 1, 1930. Über die Inaktivierung des Kallikreins.
7. Kraut und Bauer: Z. physiol. Chem. 164, 10, 1927. Zur Kenntnis des Papains.
8. Kraut, Frey und Werle: Z. physiol. Chem. 189, 97, 1930. Der Nachweis eines Kreislaufhormons in der Pankreasdrüse.
9. Frey, Kraut und Schultz: Arch. exp. Path. und Pharm. 158, 334, 1930. Über eine neue innersekretorische Funktion des Pankreas.
10. Forell, M. M. Nicht veröffentlicht.
11. Werle und von Roden: Biochem. Z. 286, 213, 1936. Über das Vorkommen des Kallikreins in den Speicheldrüsen und im Mundspeichel.
12. Werle und von Roden: Biochem. Z. 301, 329, 1938. Über das Vorkommen des Kallikreins in den Speicheldrüsen und im Mundspeichel und über eine blutdrucksteigernde Substanz in der Submaxillarisdrüse des Hundes.
13. Frey und Werle: Klin. Wschr. 12, 600, 1933. Kallikrein im inneren und äusseren Pankreassekret.

14. Werle: Biochem.Z., 269, 435, 1934. Zur Kenntnis des Haut-
haltes des Kallikreins.
15. Werle und Eckey: Biochem.Z. 269, 435, 1934. Vergleichende Unter-
suchung über Kallikrein und Trypsinkonzentration im
menschlichen Duodenalsaft.
16. Migay und Petroff: Z.ges.exp.Med. 36, 457, 1923. Untersuchung über
die Wirkung des Pankreassaftes auf den Organismus
bei parenteraler Einführung.
17. Werle: Biochem.Z. 290, 129, 1937. Über den Aktivitätszu-
stand des Kallikreins der Bauchspeicheldrüse und ihres
äusseren Sekrets beim Hund.
18. Frey, Kraut und Werle: "Kallikrein" Ferd. Enke Verlag, 1950.
19. Kraut, Frey und Werle: Z.physiol.Chemie 222, 73, 1933. Über den Nachweis
und das Vorkommen des Kallikreins im Blut (VIII.
Mitteilung).
20. Werle: Biochem.Z. 287, 235, 1936. Über Kallikrein im Blut.
21. Krayner und Rühl: Arch. exp. Path. u. Pharm. 162, 70, 1931. Über die
Wirkung einer reinen Gefässerweiterung auf den Ge-
samtkreislauf.
22. Wiethaup: Arch.exp.Path. und Pharm. 168, 554, 1932. Die Be-
einflussung der Digitaliswirkung durch coronarerwei-
ternde Mittel.
23. Frey, Werle und Sackers:
Z.ges.exp.Med. 96, 404, 1935. Über die Wirkung
intravenöser und intramuskulärer Kallikreininjektionen
beim Menschen.
24. Wachstein und Meusel: Proc.soc.Exper., Biol. and Med. 2, 314, 1954.
25. Frey und Kraut: Arch. exp. Path. u. Pharm. 133, 1, 1928. Ein neues
Kreislaufhormon und seine Wirkung.
26. Duschl und Lingmann: Dtsch. Z. Chir. 249, 380, 1937. Untersuchung der
Säureausscheidung des menschlichen Magens mit
Kallikrein.
27. Frey, Kraut, Werle und Schultz:
Z.physiol.Chem. 230, 259, 1934. Nachweis und Vo-
kommen des Kallikreins im Harn.

28. Werle und Korsten: Z.ges.exp.Med. 103, 153, 1938. Der Kallikrein Gehalt des Harns, des Speichels und des Blutes bei Gesunden und Kranken.
29. Werle und Vogel, München:
Vorkommen von Kallikreinogen im Urin von Nierenkranken. Aus: Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie 1958.
30. Lorenz, O.: Med.Klinik, 17, 379, 1946. Die Wiederherstellung der Ober- und Unterlippe durch den Naso-labial-Lappen.
31. Lindemann, A.: Leitfaden der Chirurgie und Orthopädie der Kiefer und des Mundes.
32. Golgenhofen, Hensel, Papenberg, Marburg:
"Über die Wirkung von aktiven und inaktiven Kallikrein auf die Muskel- und Hautdurchblutung des Menschen". Aus: Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie 1958.
33. Frey, Hartenbach, Schultz:
Mü. Med. Wschr. 95, 1, 1953. Depot-Padutin und seine therapeutische Verwendbarkeit.
34. Otto, H.: Inaug.Dissertation, Mü.Chirurg.Univers.klinik 1951.
35. Hartenbach, W.: Langenbecks Archiv und Dt.Zschr.f.Chirurg. 276, 1953, Inwieweit ist durch die heute gebräuchlichen Sympathicolytica eine Unterstützung der Sympathicochirurgie zu erwarten?
36. Lund, F. Stockholm: Über die Einwirkung von Depot-Padutin auf die Gehörschmerz bei Claudicatio intermittens. Aus: Leistungen und Ergebnisse der neuzeitl.Chirur. 1958.
37. Werle, Tauber, Hartenbach, Forell:
Mü. Med. Wschr. (Aktuelle Therapie) 35, 1958. Zur Frage der Therapie der Pankreatitis.

Nach Beendigung dieser Arbeit gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Professor Dr. E.K. FREY für die Überlassung des Themas und für seine grosszügige Unterstützung.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Oberarzt Prof. Dr. W. HARTENBACH, der mir bei der Durchführung des experimentellen Teiles der Arbeit wertvolle Hinweise gab und mir bei allen im Laufe der Arbeit auftretenden Fragen volle Unterstützung gewährte.

Schliesslich möchte ich auch nicht versäumen Herrn Professor Dr. R. ZENKER meinen Dank für die Übernahme und Anerkennung der Dissertation abzustatten.

LEBENS LAUF

Am 3. 5. 1935 wurde ich als Tochter des Reg. Rates Georg Franke und seiner Ehefrau Luise, geb. Henning, in Berlin geboren. Fünf Jahre meiner Volksschulzeit standen im Schatten des zweiten Weltkrieges. Die Zerstörung der Schule in Berlin, Evakuierung nach Schlesien und die Flucht von dort 1945 bedingten einen mehrfachen Schulwechsel. Berlin - Pankow (1941 - 1943), Strehlen in Schlesien (1943/44), Standorf bei Schweidnitz in Schlesien (1944/45) und Heringen a. d. Werra in Hessen waren die Stationen meiner Volksschulzeit. Die Oberschule besuchte ich in Heringen und München und schloss sie mit dem Abitur am Max-Joseph-Stift in München ab. Im Wintersemester 1954/55 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München, wo ich auch im Wintersemester 1956/57 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Nach Abschluss meiner Inaugural-Dissertation im Sommer 1959 habe ich mein Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung im Juni 1960 beendet.

